

**Studi Reologik Substitusi Saliva Sebagai Pengembangan dari Saliva Alami Manusia
(Edeh Roletta Haroen)****STUDI REOLOGIK SUBSTITUSI SALIVA
SEBAGAI PENGEMBANGAN DARI SALIVA ALAMI MANUSIA**

Edeh Roletta Haroen
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran
Jatinangor, Bandung 40600

ABSTRAK

Artikel ini menguraikan keberhasilan sintesis dan manfaat substitusi saliva yang dikembangkan dari saliva alami manusia melalui studi reologik. Substitusi saliva merupakan formula farmasi yang dipelajari secara *in vitro* dan *in vivo*. Berdasarkan penelitian Reijden (1996), substitusi saliva mirip dengan saliva alami manusia yang direkomendasikan sebagai formula substitusi saliva baru. Kandungan polimer dalam substitusi saliva mengurangi demineralisasi email secara *in vitro*, sedangkan sifat mukoadesifnya sangat berguna untuk pelekatan substitusi saliva pada permukaan lunak jaringan mulut, dan kompleks kalsium asam poliakrilik dapat menyebabkan demineralisasi enamel secara *in vivo* di bawah pengaruh saturasi cairan mulut. Tujuan studi pustaka ini adalah untuk mempelajari substitusi saliva sebagai modifikasi dari saliva alami manusia, agar dapat dikembangkan menjadi substitusi saliva melalui penelitian lebih lanjut dan dapat diterapkan secara industrial di Indonesia.

Kata kunci: Reologi, substitusi saliva.

***RHEOLOGICAL STUDIES OF SALIVA SUBSTITUTES AS
THE DEVELOPMENT OF THE CLARIFIED HUMAN WHOLE SALIVA*****ABSTRACT**

This article describes the efficacy of saliva substitutes as a development of natural human saliva through rheological studies. Saliva substitutes are pharmaceutical formulations which were studied *in vitro* and *in vivo*. Based on the research of Reijden (1996), saliva substitutes resembling natural human saliva, was recommended as a new formula for saliva substitute. The polymer content in saliva substitutes could reduce the enamel demineralization "in vitro", the mucoadhesive property is very useful in the adherence of a saliva substitutes on surfaces of oral soft tissues, and the complexation of calcium polyacrylic acid may induce the demineralization of enamel "in vivo" under the influence of oral fluid saturation. The objective of this article is to describe the characteristics of saliva substitutes as a modification of natural human saliva. Eventually, saliva substitutes will be developed through further studies and it is expected industrially applicable in Indonesia.

Key word: Rheology, saliva substitutes.

PENDAHULUAN

Reologi adalah ilmu yang mempelajari deformasi dan aliran suatu cairan. Dalam hubungannya dengan substitusi saliva, maka sifat reologik diperlihatkan oleh sifat viskositas dan elastisitas saliva, walaupun peran elastisitas saliva belum dimengerti sepenuhnya. Sifat reologik saliva, termasuk substitusi saliva, mempunyai peran penting dalam hal retensi, kelembaban dan daya pembersih jaringan mulut. Tidak saja sifat viskositas saliva, tetapi sifat elastisitas saliva juga terjadi pada proses reologik ini. Substitusi saliva merupakan formulasi farmasi yang berisi mineral dan atau bahan pengental dan atau ikatan kimia aktif yang bersifat biologik dan dapat digunakan pada perawatan mulut kering (Reijden, *et al.*, 1994).

Substitusi saliva juga merupakan suatu bahan yang menggantikan saliva alami manusia (*Clarified Human Whole Saliva, CHWS*). Bahan ini pada umumnya mengandung karboksimetilselulosa (*carboxymethylcelullose*) atau *CMC*, musin dengan viskositas tertentu sebagai pelumas, dan elektrolit yang berfungsi sebagai bufer dan remineralisasi (Crockett, 1993). Substitusi saliva merupakan formulasi farmasi yang dirancang menyerupai saliva alami, baik secara kimia maupun fisik dan tidak merangsang sekresi saliva dari kelenjar saliva. Fungsi substitusi saliva adalah untuk menggantikan saliva yang berkurang atau menghilang di dalam rongga mulut.

STUDI REOLOGIK SUBSTITUSI SALIVA

Dari informasi kepustakaan diketahui bahwa proses reologik saliva, termasuk di dalamnya substitusi saliva memiliki sifat viskositas dan elastisitas yang penting dalam proses retensi, kelembaban, dan proses pembersih jaringan rongga mulut. Viskositas dan elastisitas saliva utuh atau *whole saliva (WH)* dan saliva dari tiap kelenjar dapat diukur melalui analisis viskoelastisitas dengan alat reometer. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa viskositas *WH* manusia adalah rendah, sedangkan elastisitasnya relatif tinggi (Reijden, 1996).

Walaupun peran elastisitas saliva tidak dapat dimengerti sepenuhnya, tetapi peran sifat elastisitas saliva tampak pada daya retensinya terhadap lapisan permukaan jaringan mulut, sedangkan viskositas *WH* manusia yang rendah menunjang daya pembersih permukaan jaringan mulut. Sejumlah larutan polimer dalam substitusi saliva memberikan sifat elastisitas dan merupakan potensi bagi daya retensi, sehingga peningkatan daya retensi substitusi saliva tersebut dimungkinkan oleh kandungan polimernya yang melekat pada jaringan mulut. Perlekatan ini penting bagi perlindungan mukosa mulut (Reijden, 1996).

Selanjutnya Reijden (1996) melaporkan keberhasilan beberapa penelitian mengenai perkembangan substitusi saliva sebagai berikut: Lebih dari tiga dekade terakhir digunakan air sebagai substitusi saliva, tetapi diketahui bahwa air tidak dapat melembabkan dan membersihkan rongga mulut secara optimal. Misalnya pada tahun 1960-an Dykes *et al.* mensintesis substitusi saliva dengan bahan

dasar gliserol dan ditambah dengan gelatin, sukrose, esens lemon, amaran, dan asam sitrik. Kemudian formula ini dikembangkan sebagai pastiles yang dapat mengatasi mulut kering, tetapi hanya dapat bertahan selama 4 jam. Di pihak lain, pastiles hanya cocok untuk penderita mulut kering yang moderat dan hanya dapat dilarutkan dengan residu saliva, atau dengan setetes air. Selanjutnya cairan lain yang dicoba sebagai substitusi saliva adalah cairan yang mengandung asam netral dan klorheksidin. Cairan ini juga tidak mempunyai efek lama dan tidak mampu meningkatkan daya pembersih permukaan rongga mulut (Halpern & Freeman, 1975), sehingga diperlukan substitusi saliva yang memiliki efek lama, dapat meningkatkan kelembaban dan daya pembersih rongga mulut. Sifat mukoadesif dan elastis berperan penting dalam retensi substitusi saliva seperti yang diperlihatkan *CHWS* (Reijden, *et al.*, 1994).

Selanjutnya preparat substitusi saliva disintesis atas dasar kandungan gliserolnya untuk meningkatkan daya pembersih terhadap jaringan rongga mulut dan ditambahkan jus lemon atau asam sitrik untuk merangsang sekresi residu saliva seperti dinyatakan oleh Ferguson dan Baker (1994).

Substitusi Saliva dengan Bahan Dasar Karboksimetilselulosa

Substitusi saliva mengandung komponen lubrikan dan viskositas yang dimiliki oleh karboksimetilselulosa (*carboxymethylcellulose*) atau *CMC* (Levin, *et al.*, 1987). Faktor lubrikasi dan viskositas ini merupakan faktor penting dalam pengembangan *CHWS* yang dapat ditiru oleh substitusi saliva. Pengembangan *CHWS* yang sifat viskositasnya ditiru oleh substitusi saliva dipublikasi pertama kali oleh Matzker dan Schreiber di tahun seribu sembilan ratus tujuh puluhan. Substitusi saliva dirancang mengandung *CMC* sebagai agen pengental, ditambah sorbitol sebagai surfaktan, ion kalsium dan fosfat untuk melindungi email dari proses demineralisasi, dan campuran ion lain untuk meniru *CHWS*, baik sifat fisik maupun sifat kimianya. Sifat fisikokimia substitusi saliva, khususnya secara reologis merupakan pertahanan penting untuk melawan kekeringan dan untuk membersihkan permukaan rongga mulut. Karboksimetilselulosa (*CMC*) merupakan suatu polimer hidrofil yang dibangun dari senyawa beta-glukosa, larut dengan baik dalam air, dan bermuatan sangat negatif.

Dengan demikian *CMC* dapat menarik molekul air yang menyebabkan larutan menjadi pekat. Kerugian *CMC*, yaitu *CMC* tidak dapat diuraikan dalam tubuh manusia, sehingga tidak dianjurkan penggunaannya dalam jumlah besar (Amerongen, 1999). Semua substitusi saliva yang mengandung *CMC* telah diuji oleh Vissink *et al.* (1986) dan menurut Reijden (1996) memperlihatkan pola reologik yang sama.

Berdasarkan prinsip bahwa substitusi saliva sedapat mungkin harus menyerupai sifat *CHWS*, maka sejumlah substitusi saliva disintesis dengan bahan dasar *CMC* yang pekat dan telah dikembangkan serta dievaluasi baik *in vitro*, maupun *in vivo*.

Salah satu contoh substitusi saliva dengan bahan dasar *CMC* adalah *VA Oralube*, berbentuk larutan dengan tambahan elektrolit ion kalium, natrium, magnesium, kalsium, klorida, fosfat dan fluor, bahan pengawet metilhidroksibenzoat, dan bahan pemanis sorbitol, serta bahan rasa lemon. Konsentrasi bahan tambahan dan viskositas substitusi saliva dalam *VA Oralube* telah dibuktikan *in vivo* dan dinyatakan dapat menggantikan *CHWS* pada penderita serostomia (Wilson, 2000).

Substitusi Saliva dengan Bahan Dasar Musin

Secara reologik substitusi saliva yang mengandung musin yang berperan penting dalam sifat fisikokimia yang serupa dengan sifat fisikokimia saliva alami manusia (*CHWS*).

Musin adalah rantai protein memanjang yang dikelilingi rantai hidrat arang yang lebih pendek atau lebih panjang. Kandungan hidrat arang pada musin menyebabkan musin mampu mengumpulkan selubung air di sekelingnya, sehingga larutan musin mempunyai sifat pekat dan berlendir (Amerongen, 1994). Levin *et al.* (1987) menyatakan bahwa musin dalam substitusi saliva berperan mengemulsi bolus makanan pada proses penelanan dan mampu membasahi membran mukosa mulut.

Sifat reologik substitusi saliva yang mengandung musin tampak pada formula awal, yaitu musin hewani yang berasal dari kelenjar submandibular sapi (*Bovine Submandibular Mucins, BSM*) dan musin yang berasal dari musin lambung babi (*Porcine Gastric Mucins, PGM*). Susunan kimia larutan *PGM* lebih menyerupai susunan kimia musin saliva alami manusia (*Human Whole Saliva Mucin, HWSM*), sehingga sifat reologik campuran *BSM* dan *PGM* lebih menyerupai sifat reologik *HWSM* yang memperlihatkan sifat visko-elastis.

Larutan *BSM* yang dicampur dengan serum albumin sapi (*Bovine Serum Albumin, BSA*) meningkatkan viskositas larutan *BSM*.

Viskositas larutan *BSM-BSA* tersebut meningkat secara signifikan dan telah diteliti secara ekstensif oleh Mellema *et al.* pada tahun 1992 yang memperlihatkan tanda yang sama pada sifat reologiknya antara *HWSM* dengan campuran *BSM-BSA*. Meskipun susunan kimia musin hewani menyerupai musin saliva manusia, tetapi sifat perlindungannya kurang baik pada jaringan mulut manusia, karena kurang memberikan agregasi mikroorganisme mulut (Reijden, 1996).

Contoh substitusi saliva dengan bahan dasar musin adalah *Saliva Orthana* yang lebih efektif, tahan lama dan sifat reologisnya lebih menyerupai saliva alami daripada substitusi saliva dengan bahan dasar *CMC*.

Saliva Orthana terdapat dalam bentuk *spray* dan *lozenges*, dapat membasahi seluruh mukosa mulut, mengandung fluorida untuk mencegah karies, dan dapat digunakan sesering mungkin (Wright, 1997).

Menurut Amerongen (1999) substitusi saliva yang mengandung bahan dasar musin lebih memuaskan daripada substitusi saliva yang mengandung bahan dasar *CMC*, karena mempunyai keuntungan-keuntungan sebagai berikut:

1. Berefek nyaman dan enak selama mulut berfungsi.
2. Berpengaruh positif pada fungsi mastikasi, deglutasi, vokalisasi.
3. Mempunyai kepekatan yang beradaptasi dengan aktivitas mulut.
4. Penggunaannya tidak menghambat aktivitas sehari-hari.
5. Memiliki efek pelumasan yang lebih lama.

Evaluasi Substitusi Saliva *in vivo*

Sejumlah uji klinik dengan disain eksperimental yang berbeda telah dilakukan untuk mengevaluasi keberhasilan substitusi saliva *CMC* dan substitusi saliva musin pada penderita sindroma Sjogren, penderita dengan pengobatan radioterapi, dan pasien geriatrik, termasuk uji klinik pada penderita serostomia dengan etiologi yang heterogen. Demikian juga preparat substitusi saliva musin yang dikembangkan sebagai tablet isap (*lozenge*). Di samping itu senyawa kalsium dengan asam poliakrilik dapat menyebabkan demineralisasi email secara *in vivo* di bawah pengaruh saturasi cairan mulut.

Pada umumnya semua evaluasi melaporkan efek substitusi saliva yang menguntungkan (Reijden, 1996). Misalnya evaluasi terhadap substitusi saliva dengan dasar polisakarida dan polimer asam poliakrilik *in vivo*, menunjukkan bahwa efek asam poliakrilik analog dengan kadar rendah karboksil dalam substitusi saliva yang melarutkan sedikit ion kalsium dan masih mengadsorpsi hidroksiapatit, sehingga menghambat pelarutan mineral. Efek polimer berhubungan dengan densitas muatan negatif polimer yang bersangkutan.

Adapun asam poliakrilik polianion menghambat pertumbuhan kristal hidroksiapatit secara sempurna, tetapi memperlihatkan juga efek protektif pelarutan hidroksiapatit. Berdasarkan efek protektif pelarutan hidroksiapatit tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa muatan negatif polimer yaitu asam poliakrilik dan karboksimetilselulosa (*CMC*) merupakan bahan yang mempunyai efek protektif yang terkandung dalam substitusi saliva. Penghambatan demineralisasi yang sempurna juga diperlihatkan oleh *Porcine Gastric Mucin (PGM)*.

Demikian juga halnya dengan efek substitusi saliva yang mengandung NaF, seperti *VA Oralube*, *Luborant*, dan *Saliva Orthana* yang menghambat demineralisasi dengan baik.

Evaluasi Substitusi Saliva *in vitro*

Substitusi saliva *in vitro* dievaluasi oleh Reijden *et al.* (1994) melalui penelitian pengaruh polimer yang digunakan dalam substitusi saliva terhadap demineralisasi dan remineralisasi email. Sejumlah polimer yang telah diuji sebelumnya dalam kemampuan memekatkan substitusi saliva *in vitro* terbukti

bersifat protektif terhadap dekalsifikasi mineral email. Polimer tersebut adalah asam poliakrilik, *CMC*, *xanthan gum*, *guar gum*, *scleroglucan*, *hydroxyethylcellulose*, dan *PGM*. Polimer tersebut diuji efeknya terhadap: pertumbuhan kristal hidroksiapatit dalam larutan supersaturasi kalsium-fosfat, kelarutan hidroksiapatit pada larutan dengan pH 5.2, dan demineralisasi serta remineralisasi email gigi sapi. Pertumbuhan kristal hidroksiapatit dihambat sangat kuat oleh asam poliakrilik dan *CMC* pada konsentrasi yang sangat rendah. Demikian juga kelarutan hidroksiapatit dihambat oleh semua polimer, kecuali oleh *hydroxyethylcellulose* dan *xanthan gum*. Penggunaan polimer tersebut dalam substitusi saliva menurunkan efek demineralisasi email *in vitro*, kecuali pada konsentrasi asam poliakrilik polianion. Mekanisme yang pasti mengenai efek perlindungan ini tidak jelas, tetapi dapat diamati terjadinya pembentukan lapisan polimer *adsorber* pada hidroksi apatit permukaan email .

Demineralisasi akibat kehadiran substitusi saliva *CMC* memperlihatkan signifikansi yang lebih tinggi daripada substitusi saliva *PGM*.

Komponen Substitusi Saliva

Komponen substitusi saliva disintesis menyerupai komponen saliva alami manusia, sehingga dapat berperan menggantikan saliva yang kurang atau hilang di dalam rongga mulut (McKee, 2000). Pada umumnya komponen substitusi saliva terdiri atas komponen berikut:

1. Komponen yang dapat meningkatkan viskositas substitusi saliva merupakan faktor yang penting, seperti *CMC*, hidroksiethylselulosa (*HEC*), dan musin.
2. Komponen mineral dalam substitusi saliva seperti kalsium, fosfat, dan beberapa produk Substitusi saliva yang mengandung fluorida. Kandungan garam dalam substitusi saliva berperan menyerupai ion-ion elektrolit dalam saliva alami manusia, misalnya ion kalsium, fosfat, dan fluor yang berperan dalam proses remineralisasi.
3. Komponen pengawet, seperti metil atau propilparaben dan metil-p-hidroksibenzoat yang tidak menimbulkan reaksi hipersentif.
4. Komponen rasa untuk memberikan efek yang menyenangkan pada mulut, misalnya mentol dan lemon, dan komponen pemanis seperti sorbitol, dan silitol. Syarat dari komponen pemanis dalam substitusi saliva adalah tidak toksik dan tidak dapat diragikan oleh bakteri rongga mulut, serta dapat diproduksi secara industrial.

Substitusi saliva harus dapat menggantikan fungsi saliva yang utama, yaitu memenuhi syarat fungsi perlindungan, pertahanan, pembasahan, dan pembersihan jaringan rongga mulut. Fungsi tersebut dimiliki oleh lapisan protein saliva yang berfungsi sebagai pelumas waktu berlangsungnya aktivitas mastikasi, deglutasi, dan vokalisasi, sementara glukoprotein saliva berfungsi untuk melapisi email gigi sebagai pelikel email yang melindungi gigi dari demineralisasi dan abrasi.

Menurut Amerongen (1994), beberapa komponen substitusi saliva yang telah beredar di pasaran mempunyai komponen dengan bahan dasar *CMC* dan musin, serta beberapa komponen tambahan seperti komponen yang dikandung oleh substitusi saliva *Saliment*, *VA Oralube*, *Glandosane*, *Salisynth* dan *Saliva Orthana* seperti tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi Bahan Kimia Substitusi Saliva (dalam Gram) (Amerongen, 1994)

Komponen	<i>Saliment</i>	<i>VA Oralube</i>	<i>Glandosane</i>	<i>Salisynth</i>	<i>Saliva Orthana</i>
<i>CMC</i>	7,5	10,0	10,0	-	-
Musin	-	-	-	-	40
Sorbitol *	30,0	30,0	30,0	-	-
Silitol **	-	-	-	-	20
KCl	1,20	0,63	1,20	0,63	1,20
NaCl	0,85	0,87	0,84	0,87	0,85
MgCl ₂ -6H ₂ O	0,05	0,06	0,05	0,13	0,05
CaCl ₂ -6H ₂ O	-	-	-	0,33	0,20
CaCl ₂ -2H ₂ O	0,20	0,17	0,15	-	-
K ₂ HPO ₄	0,35	0,08	0,34	1,05	0,35
KH ₂ PO ₄	-	0,33	-	0,33	-
NaF (mg)	-	4,42 mg	-	4,42 mg	-
KCNS	-	-	-	0,10	-
Akudes (ml)	ad 1000	ad 1000	ad 1000	ad 1000	ad 1000

Keterangan: * Pemakaian sorbitol tidak boleh melebihi 40-50 gram/hari.

** atas maksimal pemakaian silitol tidak lebih dari 80-100 gram/hari.

Syarat yang Harus Dipenuhi oleh Substitusi Saliva

Substitusi saliva harus memiliki beberapa syarat tertentu, sehingga dapat digunakan secara efektif dan efisien seperti dikemukakan oleh Amerongen (1994) sebagai berikut:

1. Rasa yang dapat menimbulkan rasa senang pada pemakai substitusi saliva yang bersangkutan.
2. Tidak menimbulkan rangsangan pada jaringan mulut.
3. Fungsi bufer yang seimbang untuk memelihara pH netral dan konstan.
4. Memelihara osmolaritas fisiologik dengan penambahan KCl dan NaCl.
5. Meningkatkan remineralisasi dan menghambat demineralisasi yang dapat dicapai dengan mempertahankan kadar garam kalsium, fosfat dan fluorida secara konstan dalam substitusi saliva.

6. Menghambat pertumbuhan bakteri, misalnya dengan mempertahankan kadar laktoperoksidasi untuk menghambat aktivitas metabolisme bakteri.
7. Memiliki sifat reologik yang menyerupai saliva alami manusia, yaitu dalam hal viskositas dan elastisitasnya, misalnya dengan mengganti *CMC*, *BSM*, *PGM*, sehingga substitusi saliva tetap dapat mengalir pada saat berfungsi.
8. Memiliki sifat pelumas yang optimal, sehingga substitusi saliva dapat menyebar ke seluruh permukaan jaringan mulut dan dapat menurunkan tegangan permukaan.

Jenis dan Bentuk Substitusi Saliva

Terdapat berbagai macam jenis dan bentuk substitusi saliva yang tersedia di pasaran di luar Indonesia, sedangkan di Indonesia sampai saat ini bahan tersebut belum tersedia.

Beberapa jenis produk substitusi saliva mengandung, gliserol, metilselulosa, dan musin sebagai bahan dasarnya, serta mengandung agen bufer dan fluorida yang membantu mencegah pembentukan karies, mengandung daya pelembab, dan daya perlindungan gigi terhadap demineralisasi (Tyldesley & Field, 1997).

Di samping itu Hatton *et al.* (1987) melaporkan jenis substitusi saliva dengan bahan dasar *CMC* yang tersedia di pasaran seperti: *Moi-Stir*, *Saliva substitute*, *Salivart*, *VA Oralube*, *Xero-lube* (Reijden, 1996).

Sementara itu Edgar dan O'Mullane (1999), mengemukakan bahwa substitusi saliva terdapat dalam bentuk larutan seperti substitusi saliva yang mengandung bahan dasar *CMC* dan yang mengandung musin seperti substitusi saliva *BSM*, *PGM*, serta campuran *BSM-PGM*.

Reijden (1996) menulis dalam bukunya, bahwa selain substitusi saliva yang terdapat dalam bentuk larutan, terdapat juga substitusi saliva dalam bentuk *lozenge* seperti substitusi saliva dengan bahan dasar *polyethylenoxide (PEO)* yang telah dievaluasi sifat reologiknya oleh Marks dan Roberts (1983), dan Vissink *et al.* (1993).

Beberapa bentuk substitusi saliva, yaitu bentuk *spray*, larutan, gel, dan *spray aerosol*, serta penggunaannya telah diperkenalkan oleh Meiller (2000) seperti tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Bentuk Substitusi Saliva Menurut Meiller (2000)

Nama Produk	Bentuk Substitusi Saliva	Penggunaan
<i>Glandosane</i>	<i>Spray</i>	Pelumas untuk mengatasi mulut dan tenggorokan kering.
<i>Moi-strir</i>	<i>Spray</i>	Melumaskan dan membasahi mulut dan membran mukosa.
<i>Mouthkote</i>	Larutan	Membasahi mulut kering akibat penyakit, obat, biopsi, iradiasi dan penuaan.
<i>Optimoist</i>	Larutan	Mengatasi mulut dan tenggorokan kering.
<i>Biotene</i>	Gel	Pelumas, menutupi luka, membantu proses penyembuhan luka.
<i>Salivart sybthetic saliva</i>	<i>Spray aerosol</i>	Mengatasi mulut kering pada serostomia berbagai etiologi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Manfaat substitusi saliva dapat berhasil dengan baik tergantung pada sifat reologik bahan dasar yang terkandung dalam saliva substitusi yang bersangkutan, walaupun sifat reologik bahan campuran sampai saat ini masih belum dapat diketahui. Selanjutnya kepentingan substitusi saliva dengan sifat reologik yang sempurna masih diperdebatkan. Fenomena ini menarik perhatian untuk diteliti lebih lanjut.

Sifat reologik saliva secara biologik dan fisiologik hendaknya lebih dipahami oleh pihak peneliti, sehingga pengetahuan tersebut dapat menunjang lebih banyak penelitian lain yang berhubungan dengan viscoelastisitas saliva alami manusia untuk menciptakan substitusi saliva yang sempurna. Akhirnya diharapkan bahwa artikel ini dapat memotivasi instansi terkait untuk memproduksi substitusi saliva secara industrial di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Amerongen, AVN. 1994. Speeksel en Mondgezondheid. VU Boekhandel. Amsterdam. 303p.
- 1999. Speeksel en Gebitselementen. Coutinho. Bussum. 109p.
- Crockett, DN. 1993. Xerostomia: The missing diagnosis. Australian Dental Journal 38:2:114-118.

- Edgar, WM, DM O'Mullane. 1999. Saliva and Oral Health. 2nd. ed. The British Dental Association. London.
- Ferguson, MM and BJ Barker. 1994. Saliva substitutes in management of salivary gland dysfunction. *Advertisement Drug Delivery Systems* 13: 151-159.
- Halpern, H and AL Freeman. 1975. Dental management of radiated patient. *Journal Hospital Dental Practice* 9: 127-132.
- Hatton, MN, MJ Levine and JE Margarone. 1987. Lubrication and viscosity features of human saliva and commercially available saliva substitutes. *Journal Maxillofacial Surgery* 45: 496-499.
- Levin, MJ, A Guirre and MN Hatton. 1987. Artificial saliva: Present and future. *Journal Dental Research* 66: 639-698.
- Marks, NJ and BJ Roberts. 1983. A proposed new method for the treatment of dry mouth. *Annual Royal College Surgeon English* 65: 191-193.
- Mellema, J, HJ Holterman and HA Waterman. 1992. Rheological aspects of mucin-containing solution and saliva substitutes. *Biorheology* 29: 231-249.
- Mckee, C. 2000. Xerostomia. www.findarticle.com.
- Meiller, M. 2000. Artificial saliva product and drugs to treat xerostomia. *General Dentistry* 30-635.
- Reijden, WA. 1996. Development of New Polymer-Based Saliva Substitutes for Treatment Oral Dryness. *Vrije Universiteit Amsterdam. Amsterdam*. 175p.
- Reijden, WA, ECI Veerman and AVN Amerongen. 1994. Rheological properties of commercially available polysaccharides with potential us in saliva substitutes. *Biorheology* 31:631-642.
- Tydesley, WR and EA Field. 1997. Oral Medicine. 4th. Ed. Oxford University Press. Oxford.
- Vissink, A, AK Panders and JM Nauta. 1993. Applicability of saliva as a diagnostic fluid in Sjogren's syndrome. *Annual New York Academic Science* 694: 325-329.
- Wilson, S. 2000. Oralube saliva substitutes. www.oralube.htm.
- Wright, M. 1997. Saliva orthana, the solution for dry mouth. www.mycomed.ltd.htm.